

学位論文の要約

A morphometric study to establish criteria for fetal and
neonatal cerebellar hypoplasia
: a special emphasis on trisomy 18

(18 トリソミー症例に着目した胎児新生児における小脳低形成の
診断基準の作成のための計測学的検討)

March, 2016

(2016 年 3 月)

Ayumi Murakami

村上 あゆみ

Molecular Pathology
Yokohama City University Graduate School of Medicine
横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 分子病理学

(Doctoral Supervisor : Ichiro Aoki, Professor)

(指導教員 : 青木 一郎 教授)

Morphometric study for establish criteria of fetal and neonatal cerebellar hypoplasia, special emphasis of trisomy 18

(トリソミー18に着目した計測学的方法による 胎児新生児の小脳低形成の診断基準の検討)

〔概要〕 胎児新生児の小脳の奇形としては、無形成、低形成などが挙げられる。無形成は稀であるとされているが、18トリソミー (T18)や13トリソミー (T13)などの染色体異常や脳奇形をきたす Dandy-Walker 奇形や橋小脳低形成、もしくは骨形成疾患のタナトフォリック異形成 (thanatophoric dysplasia:TD)やいくつかの疾患で、小脳低形成 (cerebellar hypoplasia: CH) をきたすと報告されている。にもかかわらず、胎児新生児のCHを診断する明確な病理学的な基準はなく、これまで臨床学的な情報に加えて、解剖時に得られた胎児の脳検体で、肉眼的に小脳が小さい場合に、おおよそCHであると診断されることが多かったと考えられる。しかしながら、正常な胎児新生児であっても胎児新生児期の小脳/大脳比は、成人の小脳/大脳比に比べて小さい。また、CHの神経病理学的な所見がいくつか報告されているが、いずれも非特異的な所見であり、病理学的所見でCHであると診断するのは難しいと考えられる。そこで、中枢神経系に異常のない解剖症例とT18症例、およびCHがあると解剖時診断されていた症例の脳組織検体を用いて脳の各部位の重量、重量比からCHの有無を評価する方法を検討した。

〔方法〕 1989年から2010年までの22年間で、神奈川県立こども医療センターで、新生児期までに亡くなり、解剖時に得られた脳検体が大脳、小脳、脳幹に切り分けられ、それぞれの重量が測定されていた症例を抽出した。浸軟の強い症例、広範な脳出血、脳浮腫、損傷を認めた症例、全前脳胞症など明らかな構造異常を伴っている症例は除いた。症例は(1)中枢神経系に異常のない症例117例、(2)T18症例19例、(3)T18以外でCHと診断されていた症例4例を合わせた140症例からなる。それぞれ胎齢に生存日数を足した日数を補正胎齢(Revised gestational days:RGD)とした。体重は解剖時に測定した体重を採用し、B0w(g)とした。大脳重量(Cw)、小脳重量(cw)、脳幹重量(sw)を合計した重量を、全脳重量(BRw=Cw+cw+sw)とした。小脳重量(cw)と脳幹重量(sw)を合計したものをテント下組織重量(cw+sw)とした。そして、小脳重量/全脳重量比(cw/BRw)、テント下組織重量/全脳重量比((cw+sw)/BRw)を計測した。(1)の117症例を全コントロール群とし、そのうち補正胎齢(RGD)221日から296日の57症例を胎齢一致コントロール群とした。胎齢一致コントロール群とT18群の脳の各部位の重量、重量比を比較し、全コントロール群とT18群において、重量および重量比と、体重(B0w)と補正胎齢(RGD)との回帰分析を行った。また(3)の他疾患においても同様の検討を行った。

〔結果〕 Cw, cw, cw/BRw, (cw+sw)/BRw は、T18 群で、 $262.1 \pm 64.3\text{g}$ 、 $8.46 \pm 3.24\text{g}$ 、 $3.12 \pm 0.55\%$ 、 $4.59 \pm 0.38\%$ 、胎齢一致コントロールでは、 $304.1 \pm 91.9\text{g}$ 、 $15.55 \pm 6.53\text{g}$ 、 $4.94 \pm 0.87\%$ 、 $6.54 \pm 0.85\%$ であった。T18 群の cw は小さく、2 群に有意差を認めたが、Cw には有意差は見られなかった。T18 群の cw/BRw, (cw+sw)/BRw は、胎齢一致コントロール群より小さく、有意差を認めた。B0w との回帰分析では、T18 群および全コントロール群いずれも、B0w の増加とともに、Cw、cw、cw/BRw、(cw+sw)/BRw は増加しているが、二群間に差は見られなかった。RGD との回帰分析では、RGD の増加とともに、Cw、cw、cw/BRw、(cw+sw)/BRw は増加していた。そして 2 群間で Cw に差は見られないうが、cw、cw/BRw、(cw+sw)/BRw は T18 群は全コントロール群に比較して、明らかに低値であった。(3) の CH と診断されていた 4 症例はいずれも cw/BRw は T18 群と同程度に低値であったが、2 例の TD では、Cw は RGD に対して重く、cw はコントロール群と同程度であった。T13 と Bowen-Conradi 症候群の Cw はコントロール群と同程度であったが、cw は T18 と同程度に軽かった。

〔考察〕 T18 群の cw は胎齢一致コントロール群と比較して低値ではあるが、全ての症例が低出生体重児であり、小脳重量/体重比(cw/B0w)を用いて、CH の有無を評価することは難しいと考えられた。また、cw または cw/BRw と B0w との回帰分析においても、2 群間に差はなかった。一方で、RGD に対する回帰分析では、cw および cw/BRw は全コントロール群より明らかに低値であった。以上のことから、小脳の形成を評価する際は、RGD に対する cw もしくは cw/BRw で評価するのがよいと考えられた。また、T18 以外で CH と診断されていた 4 症例は、いずれも RGD に対して cw/BRw が低値であったが、TD の 2 例は cw はコントロール群と同程度であるが、Cw が大きいため相対的に小脳が小さく、CH と診断されていたと推測された。T13 や Bowen-Conradi 症候群は、T18 と同じように、Cw は小さくないが、cw は同じ胎齢のコントロール群に比較して小さく、T18 と同様に CH だと考えられた。以上のことから、胎児新生児の小脳の形成を病理解剖時に評価する際は、肉眼所見や小脳の重量だけではなく、大脳の重量、全脳との重量比、胎齢、体重を全て考慮して診断する必要があるといえよう。

本研究は、CH をきたす群として T18 症例を用いて、中枢神経に異常のない症例をコントロール群として比較検討したが、今回の結果は、T18 症例に加え他疾患においても、小脳形成の程度を評価する際の参考となりうるだろう。

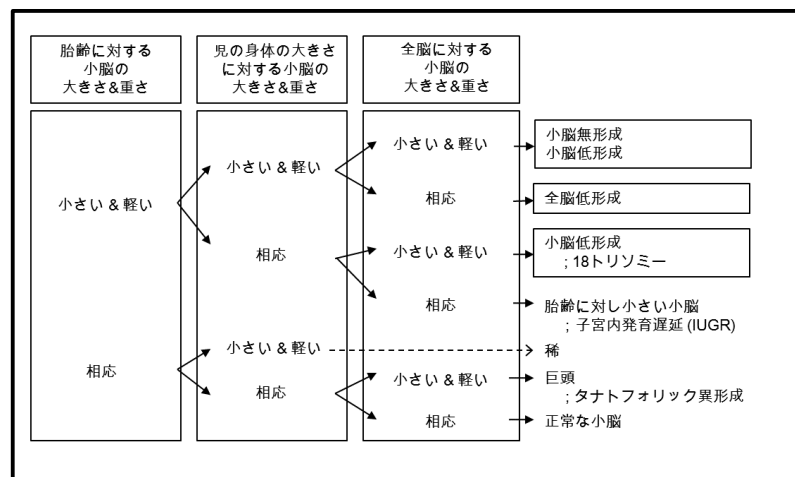


図 胎児新生児の小脳の発育評価

論文目録

I 主論文

A morphometric study to establish criteria for fetal and neonatal cerebellar hypoplasia: a special emphasis on trisomy 18

Ayumi Murakami, Mio Tanaka¹, Rieko Ijiri¹, Keisuke Kato¹, Sumimasa Yamashita,
Kenji Kurosawa, Nobutaka Arai, Ichiro Aoki, and Yukichi Tanaka
Pathology International, Volume 66, Issue 1, pages 15-22, January 2016